

Vergleichende Untersuchungen über
die Verwendbarkeit einer 4- bzw. 5%-igen
Pantocainsalbe und einer 2%-igen
Xylocainsalbe in der Zahnheilkunde

von

HELMUT LINK

=

1957

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kiefer-
krankheiten der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz am
Rhein.

Direktor: Professor Dr. med. et Dr. med. dent. Martin Herrmann

"Vergleichende Untersuchungen über die Verwendbarkeit
einer 4- bzw. 5%-igen Pantocainsalbe und einer 2%-igen
Xylocainsalbe in der Zahnheilkunde".

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der hohen medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-
Universität in Mainz



vorgelegt

von

Helmut Link, Zahnarzt
aus
Limburg/Lahn

1956

Dekan : Prof.Dr. Köttgen
Referent : Prof.Dr. A.J. Hattemer
Korreferent : Prof.Dr.Dr. M. Herrmann

Datum des Diploms 16. Okt. 1957

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554416_0101

I n h a l t s a n g a b e

- I. Einführung in die Arbeit
- II. Über die Salbengrundlage
 - A. Allgemeine Anforderungen an eine Salbengrundlage
 - B. Salbengrundlagen
 - 1. Mineralöle
 - a) Paraffine
 - b) Vaseline
 - 2. Tierische Fette
 - a) Echte Fette
 - b) Wachse
 - c) Wollfette
 - 3. Synthetische Stoffe
 - a) verschiedene synthetische Stoffe
 - b) Polyäthylenoxyd
 - c) Silikone
- III. Oberflächenanästhesierende Wirkstoffe
 - A. Das Pantocain
 - 1. Zur Chemie des Pantocain
 - 2. Über die Wirksamkeit
 - 3. Über die Oberflächenanästhesie mit Pantocain
 - 4. Über die Toxicität des Pantocain
 - B. Das Xylocain
 - 1. Zur Chemie des Xylocain
 - 2. Zur Wirksamkeit des Xylocain
 - 3. Über die Oberflächenanästhesie des Xylocain
 - 4. Über die Toxicität des Xylocain
- IV. Eigene Versuche mit der 5%-igen Pantocainsalbe
 - G i n g i c a i n
 - A. G i n g i c a i n
 - 1. Über die Salbe
 - 2. Applikation
 - 3. Über die Anwendungsmöglichkeiten
 - 4. Über die Anästhesiestärke
 - 5. Nebenwirkungen des Gingicain

- B. Die Xylocainsalbe
 - 1. Über die Salbe
 - 2. Über die Wirksamkeit
- V. Über die Eiweißfällung von Gingicain und Xylocain
 - A. Allgemeines
 - B. Eigene Untersuchungen
- VI. Über die antibakteriellen Eigenschaften von Gingicain und Xylocain
- VII. Ergebnisse aus Versuchen mit der 4%-igen Gingicainsalbe
- VIII. Zusammenfassung
 - Literaturnachweis
 - Lebenslauf

I. Einführung in die Arbeit.

Dem Wiener Augenarzt KOLLER gebührt das Verdienst als erster Kokainlösungen zur Oberflächenanästhesie in Anwendung gebracht zu haben. Er benutzte sie zur Anästhesie des äußeren Auges, indem er sie in den Bindehautsack einträufelte. Auch in der Oto-, Rhino-, Laryngologie fand Kokain in der Folge ausgedehnte Verwendung. Auf der Mundschleimhaut ist diese Betäubungsart ebenfalls gut zu verwenden. So hat denn auch in der Zahnheilkunde die Oberflächenanästhesie seit langem - zunächst mit Kokain, später mit Pantocain u.a. synthetischen Stoffen - einen gesicherten Platz inne. In den letzten beiden Jahrzehnten wurde dazu im wesentlichen die 2%-ige Pantocainlösung oder die 2%-ige Pantocainsalbe benutzt. Deren anästhesierende Wirkung konnte aber nicht völlig befriedigen.

Vom Verfasser wurde deshalb einem Vorschlag von KORKHAUS, HATTEMER und anderen folgend eine 4%-ige Pantocainsalbe und eine 5%-ige Xylocainsalbe an der Mundschleimhaut geprüft.

Im Hinblick auf die zu prüfenden Pantocain- und Xylocainsalben wird in der vorliegenden Arbeit zunächst ein Überblick über verschiedene Salbengrundlagen gegeben, bevor die beiden Wirkstoffe an sich diskutiert werden. Daran anschließend soll über eigene Versuche mit den genannten Salben berichtet werden.

II. Über Salbengrundlagen.

A. Allgemeine Anforderungen an eine Salbengrundlage.

Anästhesierende Salben haben sich wegen ihrer günstigeren Haftfähigkeit besser zur Anästhesie der Mundschleimhaut bewährt als entsprechende Lösungen. Da hier die Salbengrundlage besondere Aufgaben zu erfüllen hat, wollen wir zunächst die entsprechenden Stoffe betrachten, die als Salbengrundla-

ge benutzt werden.

Nach der Definition des Deutschen Arzneibuches, 6. Auflage, sind Salben zum äußeren Gebrauch bestimmte Arzneizubereitungen, die bei Zimmertemperatur streichbar sind und (außer der Glycerinsalbe) beim Erwärmen schmelzen.

BRAUN gibt für den Begriff Salben folgende Definition:

"Bei Zimmertemperatur streichbare Präparate, die entweder selbst Medikamente sind, oder als Träger von Wirkstoffen diesen bei äußerer Applikation auf der Haut oder durch sie hindurch Reaktionen ermöglichen".

Die gebräuchlichen Salben bestehen meist aus einem Arzneistoff und einem Medikamententräger, der Salbengrundlage, der volumenmäßig bis zu 95% der Salbe ausmacht.

Die Art und Zusammensetzung der Salbengrundlage wird dabei von dem Medikament und dem Verwendungszweck weitgehend bestimmt. LENDLE (1) verlangt von einer guten Salbengrundlage folgende Eigenschaften:

1. sie muß bei Zimmertemperatur halbfest sein,
2. sie muß bei Hauttemperatur erweichen, sodaß sie gut in die Haut eingerieben werden kann,
3. sie muß das Eindringen von beigemischten Arzneistoffen erleichtern,
4. sie muß reizlos sein,
5. sie muß chemisch indifferent sein, so daß sie nicht die Haltbarkeit der Wirkstoffe beeinträchtigt,
6. sie darf sich bei längerer Aufbewahrung nicht zersetzen.

In der Zahnheilkunde haben Salben in den letzten Jahren als Träger von Anästhetica, Antiseptika, Chemotherapeutika (Antibiotika) und anderen Stoffen steigende Bedeutung gewonnen, die mit ihrer guten Haft- und Abdeckungsfähigkeit erklärt werden kann.

Von einer Salbe, die im feuchten Milieu der Mundhöhle verwendet werden soll, muß man noch schnelle und gute Resor-

bierbarkeit sowie hydrophile Eigenschaften verlangen. Außerdem ist eine besonders günstige Gewebeverträglichkeit erforderlich, deren Kriterium unter anderen das Fehlen einer Akanthose ist. Erwünscht bei der Anwendung in der Mundhöhle ist auch ein indifferenter Geschmack der Salben. Es ist bekannt, daß nach der Verwendung lokalanästhesierenden Salben und Lösungen gelegentlich Nekrosen an der Mundschleimhaut beobachtet wurden. Wir werden auf diesen Punkt später noch bei den Prüfungen an der Mundschleimhaut und bei den Untersuchungen über Eiweißfällung besonders eingehen. Die Notwendigkeit schneller Resorbierbarkeit muß man deshalb so betonen, weil die Gefahr einer Wegspülung der Salbe durch den Speichel besteht.

Auch das Verhalten der Salbe Wasser gegenüber ist in der Zahnheilkunde von ganz besonderer Bedeutung. Eine hydrophobe Salbe erweist sich immer als unbrauchbar, da sich durch ihre wasserabweisende Wirkung zwischen Salbe und Schleimhaut ein Speichelfilm legt, der die Wirksamkeit des Medikamentes hemmt. Auch für die Dentinanästhesie sind Salben dieser Art ungeeignet, da sie die Haftfähigkeit von Füllmaterialien ganz bedeutend herabsetzen, ja sogar unmöglich machen können.

Für das Verhalten einer Salbengrundlage spielt auch der Emulgator eine gewisse Rolle, da die Lösungsbedingungen von ihm mitbeeinflusst werden. In der Arzneimittelherstellung sind unter anderen Gummi arabicum, Cholesterin und Metacholesterinester häufig verwandte Emulgatoren.

B. Salbengrundlagen.

Als Salbengrundlagen stehen heute im wesentlichen drei große Gruppen zur Verfügung :

1. Mineralöle,
2. tierische Fette,
3. synthetische Stoffe.

1. Mineralöle.

a) Paraffine. Bei den Paraffinen handelt es sich um Gemenge, von flüssigen bis festen Kohlenwasserstoffen der aliphatischen Reihe, die bei der Erdöl- und Braunkohlenhydrierung anfallen. Ihre Konsistenz hängt von der Größe der Moleküle und deren Sättigungsgrad ab. Paraffine sind sehr gut haltbar, völlig wasserfrei und stellen keinen Bakteriennährboden dar. Sie werden heute selten als alleinige Salbengrundlage verwandt, sondern haben sich in Kombination z.B. mit Lanolin bewährt.

b) Vaseline. Vaseline ist wie Paraffin ein Kohlenwasserstoff und wird aus den Rückständen des amerikanischen und kaukasischen Erdöls gewonnen. Man kann die Vaseline aber auch synthetisch aus Braunkohlen herstellen. Vaseline war lange Zeit hindurch die gebräuchlichste, vielleicht sogar alleinige Salbengrundlage. Neben der unbegrenzten Haltbarkeit und völligen Indifferenz gegenüber allen gebräuchlichen Medikamenten hat Vaseline auch ein ansprechendes Äußere, ein Faktor, der nicht immer genügend Beachtung findet. Diese auf der Basis der Mineralöle aufgebauten Salbengrundlagen werden trotz mancher Bedenken (FROITZHEIM (2)) viel verwandt. Die Gegner dieser Grundlage stellen hauptsächlich drei negative Eigenschaften heraus :

1. die hohe Toxizität,
2. die Hydrophobie, und
3. eine mangelnde Resorbierbarkeit.

Als Beispiel für die hohe Toxizität der Mineralöle wird ein interessanter Fall von MÜLLER beschrieben: Nach dem Genuß von Autoöl, das zum Strecken von Pflanzenöl benutzt wurde, war es zu schweren Vergiftungen gekommen. Es sei zugegeben, daß es sich hierbei um einen Extremfall handelt, da eine größere Menge Mineralöl oral zugeführt wurde.

Die zweite ungünstige Eigenschaft, die der unerwünschten Hydrophobie, ist für den vorliegenden Verwendungszweck sehr störend. Mineralöle werden vom menschlichen Körper nicht

resorbiert und sind als körperfremde Stoffe schlecht gewebeverträglich. bleiben Reste einer solchen Salbe nach dem Einbringen in Zahnfleischtaschen, nach Schleimhautanästhesie oder sonstiger Anwendung an Stellen liegen, die der natürlichen Reinigung schlecht oder gar nicht zugänglich sind, so kann es genau wie bei jedem anderen Fremdkörper zu Fremdkörperreizungen kommen. Salbenreste dieser Art, welche in der Zahnfleischtasche liegen bleiben, können bei disponierten Individuen unangenehme Gingivitiden und Parodontopathien hervorrufen. Salben, deren Grundlage stark hydrophobe Eigenschaften besitzt, sind also für die Mundschleimhaut ungeeignet.

Die hydrophoben Eigenschaften können übrigens durch geeignete Mischungen mit anderen Fetten oder Ölen kompensiert werden. Diesen Vorteil macht sich die Industrie auch zunutze; sie konnte dadurch die hydrophoben Eigenschaften der Mineralöle überdecken, bzw. bis zur Bedeutungslosigkeit reduzieren.

2. Tierische Fette.

Die Gruppe der tierischen Fette teilt man wiederum ein in:
a) echte Fette, b) Wachsarten und c) Wollfette.

Fette sind Ester des dreiwertigen Alkohols Glycerin $\text{CH}_2\text{OH}-\text{COOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ mit den dreiwertigen Fettsäuren Palmitinsäure $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$, Stearinsäure $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$ und Ölsäure $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$. Palmitin und Stearin sind gesättigt und von fester Konsistenz, Olein ist flüssig und ungesättigt.

a) Echte Fette. Von den echten Fetten ist hier nur das Schweineschmalz pharmazeutisch von besonderer Bedeutung. Es war früher die gebräuchlichste Salbengrundlage, da es kein Fremdkörper im Sinne der Mineralöle ist, schnell resorbiert wird, untoxisch ist und eine angenehme und saubere Applikation gestattet. Adeps suillus-Schweineschmalz ist jedoch nur sehr begrenzt haltbar. Es enthält die wenig stabile Ölsäure, bei deren Zerfall Ester entstehen, die durch weitere oxydative Vorgänge unangenehme Geruchs- und

Reizstoffe bilden. Mit einem Benzoezusatz (Nipagin o.ä.) kann das "Ranzigwerden" verzögert werden.

b) Wachse. Wachse sind Ester höherer Alkohole mit Fettsäuren. Als alleinige Salbengrundlagen sind sie jedoch unbrauchbar, da sie erst bei Temperaturen schmelzen, die über der normalen Temperatur des Körpers liegen. So schmilzt Walrat bei 40 - 45°, Bienenwachs sogar erst bei 65°. Wachse sind zwar beständiger als Schweineschmalz, aber auch nur beschränkte Zeit haltbar. In Mischungen mit Fetten und Ölen lassen sie sich jedoch zu Salben für spezielle Zwecke benutzen.

c) Wollfette. Wollfett - *adeps lanae anhydricus* - ist das wasserfreie, ungefähr bei Körpertemperatur schmelzende Fett der Schafswolle. Es stellt chemisch ein Gemenge von Cholesterinestern und Stearinen dar und hat sich als Salbengrundlage genügend haltbar erwiesen. Wollfette haben die hervorstechende Eigenschaft einer besonders ausgeprägten Hydrophilie. Sie können ein Mehrfaches ihres Eigengewichtes an Wasser aufnehmen und finden daher in der Dermatologie eine ausgedehnte Verwendung. Da sie aus Stoffen bestehen, die in der Tierhaut enthalten sind, dringen sie besonders gut in die Haut ein und rufen keine Reizungen hervor.

Im Lanolin sind Wollfette ebenfalls enthalten. Diese sehr gebräuchliche Salbengrundlage enthält außerdem noch Paraffinum liquidum und Wasser (Wollfett 15, Aqua destillata 5, Paraffinum liquidum 3 Teile).

3. Synthetische Stoffe.

(Unter besonderer Berücksichtigung der Polyäthylenoxyde).

a) Verschiedene synthetische Stoffe.

Der letzte Krieg und der damit verbundene Mangel an mineralischen und tierischen Fetten war mit ein Grund, die Suche nach neuen Salbengrundlagen zu intensivieren. Es kamen verschiedene Präparate auf den Markt, die aber zum

großen Teil die altbewährten Mittel nicht ersetzen konnten und nach dem Kriege wieder aus dem Handel gezogen wurden. Eines der wenigen Mittel, bei denen sich eine ernsthafte Weiterentwicklung lohnte, war Polyäthylenoxyd.

Vor diesem kamen zeitweise Pflanzenschleimpräparate als Salbengrundlage zur Anwendung. Weiterhin wurden synthetische Fette aus Braunkohlen, Diäthylenglykol, Triäthanolamin und Salben aus Lanettewachs geprüft. Eine Schleimart machte besonders von sich reden. Es war Adulsion, ein Schleim, der fünfzig Teile Fett enthält. Wässrige Lösungen hochmolekularer Stoffe, die sogenannten Curtosa-Präparate, hatten sich ebenfalls gut eingeführt.

Unguentum Glycerini war schon früher bekannt. Es hatte sich bewährt. Besonders bei Erkrankungen, bei denen Fett-salben contraindiziert sind, zeigten sich mit Glycerinsalben gute Erfolge. Glycerin ist bekanntlich ein dreiwertiger Alkohol; in den Glycerinsalben des Handels ist Weizenstärke enthalten. Sie sind mit Nipagin und ähnlichen Stoffen haltbar gemacht.

b) Polyäthylenoxyde.

Neuartig und auch heute noch von steigender Bedeutung sind die Polyäthylenoxyde. Die damaligen IG-Farben Höchst entwickelten 1942 durch Polymerisation von $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ Äthylenoxyd ein Polyäthylenoxyd $\text{O} /$
 $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, das in Gemischen von verschiedener Kettenlänge und mit verschiedenen Polykondensaten des Äthylenoxydes mit einem Zusatz von 6 - 7% Wasser ein geeignetes Mittel als Medikamententräger zu sein schien.

Wegen ihrer endständigen OH-Gruppen nennt man die Polyäthylenoxyde auch Polyäthylenglykole. Die Konsistenz dieser Stoffe hängt wieder von der Kettenlänge und damit von ihrem Polymerisationsgrad ab. Lange Ketten bedeuten härtere Salben, kurze Ketten Salben von weicher Konsistenz. Polyäthylenoxyde sind fettfreie Stoffe; für spezielle Verwendungszwecke stellt dies einen beachtlichen Vorteil

gegenüber den Mineralölen und tierischen Fetten dar.

In der Landwirtschaft werden in großem Maße Melkfette verwendet, deren Salbengrundlage Polyäthylenoxyd ist. Da diese Salben tagtäglich sowohl mit dem Kuheuter als auch der menschlichen Hand in intensive Berührung gebracht werden, konnte ihre Reizlosigkeit und das Fehlen von Sensibilisierungen besonders gut beobachtet werden.

Ein weiterer Vorteil dieser Salbengrundlage ist darin zu sehen, daß sie in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar ist. Gerade für die Anwendung an der feuchten Schleimhaut muß diese Eigenschaft als besonders günstig gelten. Auch in der Dermatologie hat sich diese Salbengrundlage inzwischen bewährt (Osmasept Hoechst). Das Verwendungsgebiet der Polyäthylenoxyde wird noch durch die Möglichkeit des Fettzusatzes erweitert.

FLEISCHMANN (3) brachte 1942 den ersten Bericht über die Polyäthylenoxyde als Salbengrundlage. MIDDENDORF (4) konnte in einem sehr ausführlichen Bericht elf Jahre später die FLEISCHMANN'schen Beobachtungen bestätigen und zum Teil noch ergänzen. MIDDENDORF (4) hat über die Gewebeverträglichkeit eingehende Untersuchungen angestellt. Selbst monatelange tägliche Applikation des Stoffes auf das Kaninchenohr brachte keine Gewebeschädigungen. Auch eine monatelang zweimal wöchentlich vorgenommene Einreibung der Salbe auf den von Haaren befreiten Rücken von Mäusen zeigte keine Hautreaktionen. HOPKINS (5) und MAYNARD (5) haben in insgesamt 1500 Fällen keine Gewebeschädigungen nach Polyäthylenoxyd-Anwendung auf der Haut feststellen können. Die Gewebeverträglichkeit beweist sich indirekt auch dadurch, daß in den USA solche Stoffe auch als Grundlagen für kosmetische Salben verwendet werden. Zudem erweisen sich Polyäthylenoxyde als sehr lange Zeit haltbar und unveränderlich. Sie haben keine Nährbodeneigenschaften und sind nicht flüchtig. Eine Verdunstung und damit unerwünschte Eintrocknung findet nicht statt. Nach FLEISCHMANN (3) liegt ihr pH-Wert zwischen

5 und 6.

MIDDENDORF (4) weist in diesem Zusammenhang auf die Möglichkeit einer Pufferung mit Milchsäure-Natriumlaktat hin. Dieser Autor vermutet außerdem eine "den Säftestrom anregende, ausschwemmende und somit reinigende Wirkung". Von besonderer Bedeutung scheint die Bemerkung von MC CLELLAND und BATEMAN (7), daß viele Pharmaka in Polyäthylenoxydgrundlage stärker wirksam sind, was sich wohl damit erklären läßt, daß infolge der Wasserlöslichkeit der Salbengrundlage der darin enthaltene Wirkstoff leichter zur Resorption gelangt. Infolge günstiger osmotischer Verhältnisse können Flüssigkeiten aus Ödemen und exsudativen Prozessen zur Salbe hinfließen, wodurch sich eine Entquellung durch Austrocknung der Ödeme ergibt.

Daher empfiehlt MIDDENDORF (4) die Polyäthylenoxyde in der Hauptsache für nässende, entzündliche, schmierige und eitrig belegte, ulcerierende und nekrotische Wunden und Dermatosen, sowie für Hautmykosen.

In einer Arbeit von KELLNER (8) wurde in jüngster Zeit über ausgezeichnete Erfolge mit der auf dieser Salbengrundlage aufgebauten Osmasept-Salbe berichtet; so auch über die Verwendung zur Scheidentamponade und sonstige Verwendung an der Schleimhaut.

c) Silikone.

Als weitere synthetische Salbengrundlage wurden in den letzten Jahren Silikonöle und -Fette benutzt. Silikone, auch Organopolysiloxane genannt, können in verschiedener Form wie z.B. als Öle, Fette, Kautschuke und Harze auftreten. Sie bestehen bis zu 70% aus Silicium und Sauerstoff, Elementen, welche die Grundlage des Gesteinsmantels der Erde darstellen, also in unbegrenztem Maße zur Verfügung stehen. Der Rest ist ein Gemisch von Phenyl- und Methylgruppen oder besteht nur aus Methylgruppen. Das Gerüst dieser Organopolysiloxane ist aufgebaut aus Siliciumatomen, die durch Sauerstoffbrücken miteinander verbunden sind. Die noch freien Siliciumvalenzen werden direkt durch

organische Reste abgesättigt. Silikone sind stark wasserabweisend; sie haben ausgezeichnete dielektrische Eigenschaften (49). Aus Untersuchungen von VONKENELL (2), POLEMANN (2), FROITZHEIM (2) u.a. ist bekannt, daß z.B. Methyl-Silikonöl von 350 cstk in Mengen von 25 - 50 cm je kg Ratte intraperitoneal noch vertragen wird. Bei Prüfungen an der Haut und Schleimhaut zeigt es ebenfalls ein günstiges Gewebeverhalten.

III. Oberflächenanästhesierende Wirkstoffe.

=====

Neben dem Medikamententräger bestimmt naturgemäß der Wirkstoff den Charakter einer Salbe. In der vorliegenden Arbeit sind nur die bei der Oberflächenanästhesie an der Schleimhaut wirksamen Stoffe zu diskutieren, soweit sie in der Gingicainsalbe und Xylocainsalbe enthalten sind.

Von KOLLER wurde erstmals eine Kokainlösung in der Ophtalmologie benutzt, die auch von der Zahnheilkunde übernommen wurde. Rund fünfzig Jahre später wurde sie durch das von SCHAUMANN synthetisierte Pantocain ersetzt. Damit wurden die zeitweise benutzten Stoffe wie Psicain, Tutocain, Percain u.ä. praktisch überholt.

A. Das Pantocain.

1.) Zur Chemie. Pantocain ist ein Abkömmling der p-Aminobenzoessäure. Vom Novokain unterscheidet es sich dadurch, daß erstens die Diäthyl-Gruppe des Novokains durch eine Dimethylgruppe ersetzt ist und zweitens ein Butylradikal eingefügt wurde. Dadurch wird eine Wirkungsverstärkung und vor allem eine hervorragende Oberflächenwirksamkeit erreicht. Pantocain ist also ein p-Butylaminobenzoessäuredimethylamino-äthanol. Zur besseren Haltbarkeit wird seiner Lösung

Salzsäure (5 Tropfen auf 100 ccm) zugesetzt. Die wässrigen Lösungen reagieren neutral, die 1%ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung zeigt einen pH Wert von 6,7. Pantocain läßt sich mehrere Male ohne Zersetzungerscheinungen sterilisieren; gelegentlich werden dabei geringfügige Wirkungsminderungen beobachtet.

Der Blutreichtum des Mundkiefergebietes, die Nähe zum Zentral-Nervensystem und den sehr empfindlichen Regulatoren des Carotissimus bringt die Gefahr einer unerwünscht schnellen Resorption und damit verbundenen, möglichen und ungewollten Allgemeinerscheinungen mit sich (30). Es lag deshalb der Gedanke nahe, daß durch Verwendung des Adrenalin- wie es BRAUN angegeben hat - diesem Nachteil begegnet werden könne.

Auch dieser Möglichkeit sind gewisse Grenzen gesetzt; es hat sich auf Grund der Untersuchungen von HATTEMER und HARNISCH (9) u.a. gezeigt, daß die Toxizität des Lokalanästhetikums und die Toxizität des vasokonstriktorischen Mittels sich addieren, da beide Stoffe gleichartig im Sinne eines zentral angreifenden Krampfgiftes wirken.

So ist z.B. die nach seiner Anwendung beobachtete Blutdrucksteigerung nicht allein auf den Adrenalin-Zusatz, sondern zum Teil auch auf das Lokalanästhetikum zurückzuführen. Nach Untersuchungen von BRODIE und SOEHRING sensibilisiert das bei seiner Spaltung gebildete Dimethylaminoäthanol die sympathischen Nervenendigungen für Adrenalin, sodaß dessen blutdrucksteigernde Wirkung noch erhöht wird. WIEDLING (27a) fand im Tierexperiment eine Zunahme des Blutdrucks durch Adrenalin allein um 29,7 mm, bei Novokain / Adrenalin um 46,8 mm.

Die Menge des vasokonstriktorischen Zusatzes ist also von einer nicht zu unterschätzenden Bedeutung. Bei Adrenalin-Zusatz zur Infiltrationsanästhesie verwendet man gewöhnlich 0,005% und hat damit eine relativ gute Anämie, eine Verlingerung der Resorption, und schließlich eine Verlängerung

der anästhetischen Wirkung. Leider ergibt sich nach der anfänglichen Vasokonstriktion schon bald eine reaktive Gefäßerweiterung. Die Zeit bis zum Anästhesie-Eintritt wird verlängert, ebenso die Anästhesiedauer.

KEIL und VIETEN (10) stellen fest, daß Adrenalin die anästhesierende Wirkung des Pantocains herabsetzt; deshalb und wegen der "zum Teil über 100%-igen Toxizitätssteigerung der Lokalanästhetika" hält KEIL (10a) die Zugabe vasokonstriktorischer Mittel sogar für contraindiziert. SCHMIDT (11) weist auf die theoretische Möglichkeit des Verzichtes auf Adrenalin hin; WEBER (12) warnt jedoch sehr eindringlich davor, dies in der Praxis anzuwenden, da man ohne vasokonstriktorische Zusätze keine ausreichende Anästhesie erreichen könne.

Der Abbau des Pantocains erfolgt im Gewebe durch fermentative Spaltung in Butylaminobenzoesäure und Dimethylaminoäthanol. Die Spaltung erfolgt durch körpereigene Biokatalysatoren, die Esterasen, und bewirkt die Entgiftung. Damit nimmt aber auch die anästhetische Wirkung ab.

MEWEGHINI (13) beobachtete bei Ratten einen Pantocain-Abbau von 0,2 mg/Min. (Bei Novokain 3,6, bei Kokain 0,5 mg/Min.)

2.) Über die Wirksamkeit.

Unter Wirksamkeit eines Lokalanästhetikums versteht man den damit erreichbaren Grad der Schmerzausschaltung, die Wirkungsdauer, sowie den Gefäßeffect. Im Gegensatz zu Kokainlösungen, die eine eindeutig gefäßverengende Wirkung haben, wirken Pantocain und die verwandten Stoffe gefäß-erweiternd.

HOLLER (14) glaubt, daß alle Anästhetica, die sich von der p-Aminobenzoesäure ableiten, im Grunde die gleiche Wirkung haben. "Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, Toxizität und ihrer Gefäßwirkung nur graduell".

Pantocain findet seine Anwendung in der Lokal-, Leitungs-,

Infiltrations- und Oberflächenanästhesie sowie am Rückenmark. Als Infiltrationsanästhetikum und bei der Leitungsanästhesie ist Pantocain von längerer und stärkerer Wirkung als Novokain, was allerdings durch eine erhöhte Toxizität erkauft werden muß. Während Novokain keine Oberflächenwirkung besitzt, ist die von Pantocain eine ausgezeichnete, sodaß Pantocain seit 25 Jahren das am meisten benutzte Oberflächenanästhetikum darstellt.

Nach Untersuchungen von SCHAUMANN (15) ist Pantocain an der Schleimhaut 100 mal so wirksam wie Novokain und siebenmal so wirksam wie Kokain. Auch THEISSING (16) hat dessen Wirksamkeit vergleichsweise auf Eintritt, Stärke und Dauer der Anästhesie geprüft. Demnach entsprechen sich eine 2%-ige Pantocain-Lösung und eine 10%-ige Kokainlösung bei gleichem Suprarenin-Zusatz.

Im Tierexperiment zeigt sich nach Applikation von Pantocain ohne weitere Allgemeinerscheinungen ein rasches Absinken des Blutdruckes, der jedoch nach einer Minute mindestens seine ursprüngliche Höhe wieder erreicht hat. Die Anästhesie tritt bei der Verabfolgung körperwarmer Lösungen zur Infiltrationsanästhesie nach etwa drei Minuten, bei der Leitungsanästhesie nach etwa fünf Minuten ein, sie steigert sich bis zu 60 Minuten und erreicht ihr Optimum bei 60 bis 90 Minuten (SCHMIDT (11)).

FREYSTADTL (17) berichtet über 4 bis 5-stündige Dauer der Pantocainanästhesie.

Die Beobachtung von HIRSCH (18), daß sich nach Pantocain-Applikation an der Oberfläche eine Hyperämie einstellt, kann THEISSING (16) nicht bestätigen.

Die zur Lokalanästhesie am meisten verwandte Konzentration ist die 0,2%-ige, bei der Leitungsbetäubung die 1%-ige und bei der Oberflächenanästhesie die 2%-ige Lösung.

Nach den Erfahrungen der chirurgischen Praxis gelten für Procain beim erwachsenen Menschen folgende Maximaldosen: (nach WEEKE (19))

250 ccm	einer 1/2 %-igen Lösung	enthalten	1250 mg	Procain
100 ccm	" 1 %-igen "	"	1000 mg	"
40 ccm	" 2 %-igen "	"	800 mg	"
20 ccm	" 4 %-igen "	"	800 mg	"

Unter Zugrundelegung eines Verhältnisses von Toxicität und Wirkungsstärke für Procain und Pantocain von 1 : 10 betrüge die Maximaldosis für Pantocain mindestens 80 mg.

Das DAB 6 gibt 20 mg an.

Häufig verwendet man in der Praxis höhere Dosen als 20 mg. KEIL und VIETEN (10) geben 40 mg als ungefährlich an, TIMM (20) beobachtete erst nach 80 mg Vergiftungserscheinungen und BONICA (21) bezeichnet Dosen zwischen 80 und 120 mg noch als verträglich. Dieser Autor schlägt bei Erwachsenen als Höchstdosis 1,5 mg/kg Körpergewicht vor. WEEKE (19) empfiehlt eine Reduzierung dieser Dosis um ein Drittel bei alten und kachektischen Patienten.

3.) Über die Oberflächenanästhesie mit Pantocain.

Wie schon erwähnt, wurde ursprünglich zur Oberflächenanästhesie Kokain verwandt. Seiner Giftigkeit halber suchte man lange Zeit nach einem geeigneten, weniger toxischen Mittel, das man schließlich in Pantocain fand. Das Toxicitätsverhältnis Kokain: Pantocain ist zwar 1 : 1,8, doch ist das Pantocain praktisch viel weniger giftig, da es schon in Verdünnungen wirkt, in denen Kokain noch keine Wirkung zeigt.

Darüber veröffentlichte HIRSCH (18) eine interessante Tabelle :

Oberflächenanästhesie (Cornea).

	<u>Kokain</u>	<u>Perkain</u>	<u>Pantocain</u>
1 : 10 000	-	2 - 6'	10 - 12'
1 : 6 000	-	10 - 12'	-
1 : 4 000	-	60'	30 - 40'
1 : 1 000	10 - 12'	130'	60'

Seit mehr als 25 Jahren verwendet man Pantocain und hat damit gute Erfahrungen gemacht. Allgemein üblich sind, wie schon gesagt, 1 - 2 %-ige Lösungen zur Oberflächenanästhesie mit einem vasokonstriktorisch wirksamen Zusatz.

Während HEDDERGOTT (22) eine Trocknung der Schleimhaut mit Alkohol und ihre anschließende Entfettung mit Äther vorschlägt, möchten wir empfehlen, die Schleimhaut lediglich zu trocknen und dann Pantocainlösungen oder -Salben aufzubringen. Diese sollen 1 - 2 Minuten vom Speichel geschützt auf die Schleimhaut einwirken. Um eine tiefe Anästhesie zu erreichen, empfiehlt HEDDERGOTT, die Lösungen oder Salben mehrere Male hintereinander aufzutragen. Um jeder Gefahr einer resorptiven Vergiftung aus dem Wege zu gehen, sollte man nach seiner Ansicht zwischen den Applikationen eine Pause von 2 Minuten eintreten lassen; außerdem dürfen Schleimhautstellen mit größeren Epitheldefekten und stärkerer Entzündung wegen der Gefahr der erhöhten Resorptionsgeschwindigkeit nur mit Vorsicht behandelt werden. Die Anästhesie tritt nach etwa 4 Minuten ein und dauert bei einer 2%-igen Lösung 25 - 30 Minuten.

Nach Untersuchungen von HEDDERGOTT (22) ist danach die Schleimhaut völlig unempfindlich. Man kann die Nadel zur Lokalanästhesie schmerzlos einstechen; man kann einen kleinen Einstich vornehmen, einen submukösen Abszess schmerzlos spalten. Dieser Autor glaubt außerdem, daß die Anästhesie tiefer reicht als bei Kokainanwendung. Nach seinen Beobachtungen kann man auch beim palatinalen Abszess an der dicken Gaumenschleimhaut eine Incision oder eine elliptische Excision ohne jede Schmerzen ausführen. Jedenfalls sei die Pantocainoberflächenanästhesie der Vereisung überlegen.

Um die mehrmalige Applikation zu vermeiden und um eine absolut sichere und tiefe Anästhesie zu erzielen - wie sie in der Mundhöhle auf einem kleinen Gewebsbezirk gelegentlich unumgänglich notwendig ist - haben KORKHAUS, HATTEMER u.a. vorgeschlagen, statt der 2%-igen eine 4%-ige Pantocain-

Salbe zu verwenden. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß bei einer solchen Konzentration eine sorgfältige Applikationstechnik notwendig ist, da bereits mit 8 - 10 Tropfen die Maximaldosis des Pantocains für Erwachsene erreicht ist.

4.) Über die Toxicität des Pantocains.

Die Toxicität einer Substanz ist in erster Linie durch ihre chemische bzw. physikalisch-chemische Eigenschaften gegeben. Sie wird durch das Verhältnis der Resorptionsgeschwindigkeit zur Entgiftungs- und Ausscheidungsgeschwindigkeit beeinflußt (GEBHARDT, 47).

Welche Bedeutung z.B. der Applikationstechnik zugemessen werden muß, läßt sich aus Folgendem ersehen:

In der Hals- Nasen- Ohrenklinik kommt CARABELLI (23) mit einer 0,25%-igen Lösung aus, während VIETEN eine 2%-ige Lösung verwendet. Über die Verschiedenheit der Reaktion bei verschiedenen Tieren siehe Tabelle 2.

HEDDERGOTT (22) bringt Vergleiche über die Toxicität bei intravenöser und subkutaner Applikation:

D 50 von	Novokain	Kokain	Percain	Pantocain.
intravenös:				
55-60 mg	7,5 mg	2-4 mg	6-10 mg	
subkutan:				
450 mg	75 mg	5-10 mg	20-30 mg	

SCHMIDT (11) zeigt u.a., daß das Pantocain in der gut wirk-samen ein-promilligen Lösung die gleiche Toxicität wie das ein-prozentige Novokain hat (.)

Auch KEIL, MUSCHAWECK und SCHMITZ (24) haben Vergleiche über die Toxicität angestellt und konnten Pantocain recht gut beurteilen.

Wie bereits erwähnt beträgt die Maximaldosis für Pantocain nach dem DAB (Deutschen Arzneibuch, 6. Auflage) 20 mg.

Diese Dosis wird im allgemeinen als sehr vorsichtig erachtet. Über Vergiftungserscheinungen berichten die meisten Autoren erst nach einer Verabfolgung von der drei- bis vierfachen Menge.

TIMM (20) beschreibt einen Fall von schwerer Intoxication nach Verabfolgung von 80 mg Pantocain. Die ersten Symptome waren Husten, später Nystagmus, tonisch-klonische Krämpfe, dann Cyanose, Puls- und Atemverschlechterung; schließlich trat der Exitus ein.

Darum sollte man bei kranken und kachektischen Patienten in Dosierung und Applikation sehr vorsichtig sein und wenn möglich die Maximaldosis des DAB 6 nicht überschreiten.

THIELEMANN (25) beschreibt drei Todesfälle bei Kranken, die mehrere Tage nichts gegessen hatten und an Glykogenverlust der Leber litten. Hier kam es unter den gleichen Symptomen wie bei dem Fall von TIMM nach Verabfolgung von 60 - 80 mg, in einem Falle schon nach 40 mg zum Exitus.

Im Gegensatz zu den Erfordernissen der Laryngologie kommt der Zahnarzt glücklicherweise nie in die Lage, die Höchstdosis überschreiten zu müssen. Selbst bei ausgedehnter Schleimhutanästhesie, z.B. zur Vornahme des Abdruckes bei Hyperreflexie, kommt man mit der Höchstdosis in den meisten Fällen aus. Wenn man zur Anästhesie der Schleimhaut die Maximaldosis wesentlich überschreiten müßte, greife man besser zu relativ ungiftigeren Stoffen wie Anästhesin-Bonbons oder Sedativa.

Über Pantocainvergiftungen haben LÜLLMANN, MÜNDICH und SCHUMACHER (26) ausgedehnte Untersuchungen angestellt und einen umfassenden Bericht darüber gegeben.

Demnach gibt es bei Pantocain zwei Vergiftungsarten:

- 1.) Pantocain wirkt auf das Zentralnervensystem, wobei tonisch - klonische Krämpfe auftreten; der Tod tritt dann meistens durch Atemlähmung ein.
- 2.) Pantocain bewirkt ein akutes Herz - und Kreislaufversagen. Der Tod trat hier bei der Injektion oder kurz danach ein.

Gegen die erste Vergiftungsart schlagen FRANCK und BOURGEOIS (27) eine mehrmalige Verabfolgung von Na - Gardenal vor und haben dabei zwei vergifteten Kleinkindern das Leben gerettet. LÜLLMANN, MÜNDICH und SCHUMACHER haben im Tierversuch nach Pantocain - Vergiftung durch Gaben von Barbitursäure - Derivaten sehr gute Erfolge erzielt. Barbitursäure - Derivate setzen die Krampfbereitschaft herab und lösen bereits bestehende tonisch-klonische Krämpfe. Die eingetretene Atemlähmung bleibt aber jedoch bestehen. Immerhin kann nach dem Aufhören der Krämpfe sofort mit der künstlichen Beatmung begonnen werden, die bei genügender Gründlichkeit und Dauer zum Ziele führen kann.

Von der zweiten Vergiftungsart mit Pantocain haben LÜLLMANN, MÜNDICH und SCHUMACHER mittels EKG festgestellt, daß es sich dabei um eine ausgeprägte Störung der Erregungsausbreitung und des Erregungsrückganges in der Kammermuskulatur handelt.

Ist das Bild der Vergiftung sehr deutlich, so folgt der Vorhofkontraktion keine Kammerkontraktion, und die Automatie der Kammer fehlt. Gegen diese Vergiftungen steht als Antidot Adrenalin (i.v.) zur Verfügung.

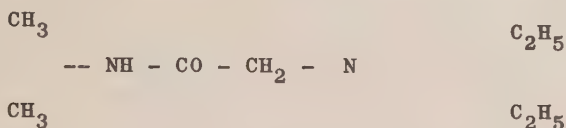
Insgesamt läßt sich nach diesen Beobachtungen feststellen, daß sich das Pantocain dem Zahnarzt als ein sicher wirksames und relativ harmloses Mittel zur Oberflächenanästhesie der Mundschleimhaut anbietet, da man die Maximaldosis praktisch nie überschreiten muß. Es empfiehlt sich lediglich Vorsicht bei leberkranken und kachektischen Patienten.

B. Das Xylocain.

Während das Pantocain schon seit 25 Jahren seinen Platz in der deutschen Medizin behauptet, ist das Xylocain, ein in Schweden entwickeltes Medikament erst seit wenigen Jahren im Handel, sodaß die Literatur darüber nicht so umfangreich ist wie die über Pantocain. Ein Vergleich seiner Wirksamkeit mit Pantocain unter gleichen Bedingungen erschien daher wünschenswert.

1. Zur Chemie des Xylocains.

Im Gegensatz zu den bisherigen bekannten Typen der Lokal-anästhetica, dem Novokain und seinen Derivaten, ist Xylocain kein Ester, sondern ein Amid. (w - Diäthylaminoaceto 2,6 xylylidid oder Diäthylamino - 2,6 - dimethylacetanilid).



Nach WIEDLING (27a) ist die letztere Bezeichnung jedoch nur im streng systematischen Sinne gerechtfertigt - das chemische Verhalten des Xylocains entspricht nach diesem Autor nicht dem eines Anilids. Die Einführung der beiden CH_3 - Gruppen in Orthostellung in den lipophilen Ring verschafft dem Xylocain die beachtenswerte Stabilität, von der WIEDLING (27a) sagt, daß sie die größte aller Lokalanästhetika sei. Über das Verhalten des Xylocains gegenüber äußeren Einflüssen stellte LÖFGREN (28) eingehende Untersuchungen an. Er konnte nach stundenlangem Kochen des Stoffes selbst in stark saurer oder alkalischer Lösung keine Zersetzungserscheinungen beobachten. Daher halten sich auch saure Lösungen mit einem pH Wert bis zu 4,0 . Das sonst so oxydationsempfindliche Adrenalin verändert in Mischung mit Xylocain seine Eigenschaften nicht. Erwähnt zu werden verdient auch die völlige Indifferenz des Xylocains gegenüber anderen Medikamenten.

Auch die Wirkung von Sulfonamiden und von Antibiotica werden nach Untersuchungen von WIEDLING (27a) u.a. durch Xylocain nicht beeinflußt.

Die in der ersten Zeit der Verwendung von Xylocain beobachteten Ödeme sind, wie man heute weiß, dadurch bedingt, daß die zur Stabilisierung des Adrenalins sauer hergestellten Xylocain - Lösungen bei schlecht vernickelten Spritzen den Anlaß dazu geben, daß Kupfer Ionen in Lösung gehen, die in bestimmten Konzentrationen gewebereizende Eigenschaften besitzen.

Ein großer Nachteil des Xylocains kann darin gesehen werden, daß nach Untersuchungen von McMAHON (29) Xylocain im Körper nicht fermentativ gespalten, sondern unverändert durch die Nieren ausgeschieden wird. Die alte Forderung, daß ein Lokalanästhetikum möglichst rasch gespalten und damit entgiftet werden soll, wird somit durch das Xylocain nicht erfüllt. Hierdurch erklärt sich einmal die lang anhaltende Wirkung, andererseits zeigt sich damit die Gefahr einer Kumulierung bei Injektionen in kurzen Abständen.

Bei der Ausscheidung kann man nur einen Teil des eingeführten Xylocains als Substanz im Harn wiederfinden. Es bleiben zwei Möglichkeiten des Verbleibens der restlichen Teile: entweder Ab- bzw. Umbau, oder Verbleib im Plasma und den Geweben. McMAHON (29) und WOODS (30) stellten hierüber genaue Untersuchungen an und konnten tatsächlich eine erhöhte Ausscheidung von organischen und anorganischen Sulfaten nach Verabreichung von Xylocain feststellen. Das deutet darauf hin, daß der aromatische Ring des Xylocains zu einer phenolartigen Verbindung oxydiert wurde, die dann mit Sulfaten konjugierte.

Xylocain kann bei der Infiltrationsanästhesie anscheinend wegen seines niedrigen pH Wertes ohne jeglichen vasokonstriktorisches Zusatz verwendet werden. Dennoch empfiehlt sich der Zusatz, um damit eine genügende Anämie und eine größere lokalanästhetische Wirkung zu erreichen und, um der Gefahr der resorptiven Vergiftung damit weitgehend aus dem Wege zu gehen. Die dänische Regierung hat den vasokonstriktorisches Zusatz bei Injektionen von Lokalanästhetika sogar zur Pflicht gemacht.

Wenn aus diesen Gründen dem Xylocain Adrenalin zugesetzt wird, so kann es, bedingt durch seinen niedrigen pH-Wert, wiederum zu Ernährungsstörungen in dem für Sauerstoffmangel sehr empfindlichen Gewebe der Mundhöhle kommen. Das Anwendungsgebiet ist nach HATTEMER (30) daher recht klein und sollte im wesentlichen nur für die Beseitigung des Restschmerzes und bei bestehender Idiosynkrasie des Zahnarztes gegenüber Esterverbindungen verwendet werden.

Im allgemeinen verwendet man Xylocain 2%-ig mit einem Epinephrin-Zusatz von 1 : 80 000. Ist eine besonders gute Anästhesie erforderlich, so ist die Verwendung von Xylocain/Epinephrin-Spezial (Epinephrin-Zusatz 1 : 50 000) anzuraten.

SCHÄFER (31) und G. FISCHER (32) haben folgende zuverlässige Mindest-Mengenangaben für die verschiedenen zahnärztlich verwendeten Anästhesieformen gemacht :

Anästhes.Form	Xyl.Epin. 2%	Xyl.Epin. 2% Spez.
Plexus OK u. UK	0,7 - 1,0 ccm	0,5 - 0,75 ccm
Infraorb.	0,3 - 0,5 ccm	-
for. incis.	0,2 ccm	0,1 ccm
for. palat.	0,3 ccm	0,1 - 0,15 ccm
Tuber	0,7 - 1,0 ccm	0,5 - 0,75 ccm
Mandib.	0,2 ccm	-
Ment.	0,3 ccm	-
Stamm A. II Ast	1,5 - 2,0 ccm	-

2. Zur Wirksamkeit des Xylocains.

Über die Wirkungseigenschaften des Xylocains haben besonders LAZARUS (33), BJÖRN (34) und HULDT (35) eingehende Studien betrieben und zusammenfassende Berichte darüber gegeben.

Der Eintritt der Anästhesie erfolgt bei Xylocain nach Infiltrat-Anästhesie erheblich schneller als bei Novocain und anderen Lokalanästhetika. Man kann den Anästhesieeintritt bei richtiger Applikationstechnik durchschnittlich bereits nach 2 Minuten beobachten. Das bedeutet vor allem für die Sozialpraxis natürlich einen großen Vorteil.

Die Anästhesiedauer beträgt bei Xylocain/Adrenalin normalerweise 2 bis 4 mal so lange wie bei Novokain/Adrenalin. Eine Anästhesie von dieser Dauer (4 - 6 Stunden) wird jedoch selten erforderlich sein. Es besteht jedoch theoretisch die Möglichkeit, durch Verwendung kleinerer Mengen Xylocains

bzw. Verringerung des vasokonstriktorischen Zusatzes die Anästhesie auf die notwendige Zeit zu beschränken. Die Ausbreitung der Anästhesie ist bei Xylocain/Adrenalin bis doppelt so groß wie bei Novokain/Adrenalin. Dies mag in der Allgemeinpraxis als ein Vorteil gelten, im Mund-Kieferbereich mit der dort eintretenden raschen Resorption scheint uns jedoch Vorsicht am Platze.

Über die Verwendung des Xylocains ohne vasokonstriktorischen Zusatz wurde an anderer Stelle bereits berichtet.

3. Über die Oberflächenanästhesie mit Xylocain.

Die Oberflächenwirkung des Xylocains hat als erster GOLDBERG (36) an der Kornea von Kaninchen untersucht. Xylocain erwies sich dabei ein Drittel bis ein Viertel so wirksam wie Pantocain. BJÖRN (34) hat Xylocain an der Kornea des Menschen angewendet und kam zu dem Ergebnis, daß 4% Xylocain, 2% Kokain entsprechen und daß 6% Xylocain, 4% Kokain und 1% Pantocain in der Wirkung gleich sind. Xylocain erzeugt bei diesen Versuchen keine Nebenerscheinungen, während Kokain Pupillenerweiterung und Gefäßkontraktion hervorruft. WIEDLING (27a) gibt an, daß Pantocain Hyperämie und evtl. Reizung verursacht.

4. Zur Toxizität des Xylocains.

Die grundlegenden Untersuchungen über die Toxizität des Xylocains verdanken wir GOLDBERG (36). Die Ausführungen WIEDLINGS vertiefen die Erfahrungen noch wesentlich, besonders was die Vergleiche mit anderen Lokalanästhetika betrifft.

Xylocain ist als neues Präparat noch nicht in das Deutsche Arzneibuch aufgenommen, und eine Maximaldosis darf also noch nicht angegeben werden. Man findet jedoch im N N R (New and Nonofficial Remedies) Zahlen über die Maximaldosis des Xylocains. Danach ist die Höchstdosis für Xylocain ohne vasokonstriktorischen Zusatz 200 mg, für Xylocain

mit vasokonstriktorischem Zusatz 500 mg.

WIEDLING (27) fand, daß die Toxicität des Xylocains weniger als doppelt so groß wie die des Novokains ist. HUNTER (37) und HARNISCH (38) haben festgestellt, daß Xylocain intravenös 3 bis 4 mal toxischer als Novokain ist. Dagegen ist nach den Untersuchungen von WIEDLING (27) Pantocain zehn mal toxischer als Xylocain. Die Toxicität bei intravenöser Verabfolgung sei etwa 5 mal so groß wie bei subkutaner, die perorale beträgt ungefähr die Hälfte der letzteren. Sinnentsprechend muß die Toxicität bei oberflächlicher Verabfolgung geringer sein als bei subkutaner.

Nach Untersuchungen von GOLDBERG (36) hat Xylocain einen hohen Sicherheitsquotienten; darunter versteht man das Verhältnis von lokalanästhetischer Wirksamkeit zu Toxicität. Der Sicherheitsquotient ist im Vergleich zu jenem des Novokains bei der Infiltrations- und Leitungsanästhesie 2 bis 4 mal so groß (LAZARUS (33)), im Vergleich zum Pantocain bei der Oberflächenanästhesie der des Xylocains 5 bis 10 mal so groß.

Nach Veröffentlichungen von HUNTER (37) und HARNISCH (38) auf die wir schon eingegangen sind, liegen die Toxicitätsverhältnisse bei Xylocain jedoch wesentlich ungünstiger, als sie vom Hersteller angegeben sind. Bei der Anwendung im Mund-Kieferbereich sind diese Feststellungen im Hinblick auf die verwendeten Dosen aber nur von geringer Bedeutung.

Über die Gewebeverträglichkeit des Xylocains spricht sich LAZARUS (33) lobend aus; auch BLANKE und THOREY (38a) kommen zu einem ähnlichen Ergebnis: "Die Gewebefreundlichkeit des Xylocains scheint etwa der des Pantocains und Novokains zu entsprechen". GOLDBERG (36) kam zu dem Ergebnis, daß Novokain stärkere Irritationen hervorrief als Xylocain.

In ganz seltenen Fällen konnte man eine Störung im Allgemeinbefinden beobachten. GOLDBERG (36) beschreibt 2 Fälle von toxischen Reaktionen, bei denen er allerdings eine stärkere Überdosierung zugeben muß. Die Vergiftungen

blieben jedoch ohne ernsthafte Folgen.

In diesem Zusammenhang dürfte auf eine Mitteilung aus seinem Ursprungsland von HALLEN (39) hingewiesen werden, nach der in einer chirurgischen Klinik wieder von der Anwendung des Xylocains abgegangen wurde, weil es gegenüber Novokain keine Vorteile bringe und zu teuer sei.

Es könnte für den Zahnarzt verlockend sein, Xylocain wegen seiner geringeren Toxicität und seines schnellen Wirkungseintrittes dem Pantocain vorzuziehen, doch sprechen größere Anästhesietiefe und schnellerer Wirkungseintritt für die Verwendung des Pantocains, zumal die Toxicität des Pantocains bei den im Mund- und Kieferbereich angewandten Mengen keine Rolle spielt.

IV. Eigene Versuche mit der 5%-igen Pantocainsalbe :

" G I N G I C A I N "

und der 5%-igen XYLOCAIN - Salbe bei der Oberflächenanästhesie der Mundschleimhaut.

KORKHAUS und HATTEMER haben den schon oben genannten Gedanken, für die Anästhesie der Schleimhaut eine 4%-ige Pantocainzubereitung zu verwenden, weiter entwickelt, und sich für die Verwendung einer 4%-igen Pantocainsalbe ausgesprochen, die von den Höchster Farbwerken im "Gingicain" entwickelt wurde. Nach anfänglichen Prüfungen der 5%-igen Pantocainsalbe "Gingicain", wurde dann eine 4%-ige Salbe bei gleich guter Wirkung und geringerer Toxicität benützt. Sie soll im folgenden vergleichsweise mit der schon im Handel befindlichen Xylocainsalbe geprüft werden.

Um unsere am Patienten und im Selbstversuch durchgeführten Prüfungen zu registrieren, haben wir uns der beigefügten Formblätter bedient. Im Folgenden geben wir daraus die wichtigsten Beobachtungen wieder.

A. G i n g i c a i n

1. Über die Salbe.

Gingicain (Farbwerke Höchst) ist eine zur Oberflächenanästhesie bestimmte, 4%-ige Pantocainsalbe. Hier ist Pantocain in der von KORKHAUS und HATTEMER geforderten Dosis der lokalanästhetische Wirkstoff; als Salbengrundlage wurden Paraffinum liquidum und Glycerin kombiniert. Um eine gute Wirkung des Gingicains auch auf offenen und infizierten Schleimhautflächen zu garantieren, wurde der Salbe das bewährte "SURFEN" zugesetzt.

Wir stellten mit Gingicain mehr als 50 Versuche an der Mundschleimhaut an und konnten in 85% der Versuche eine ausreichende Anästhesie erreichen. Die wenigen Mißerfolge mögen zum großen Teil auf mangelhafte Applikationstechnik zurückzuführen sein.

2. Applikation.

Die Applikation kann in verschiedener Weise vor sich gehen. Man kann die Schleimhaut trocknen oder auch feucht lassen. Bei trockener Schleimhaut tritt der Erfolg schneller ein, die Tiefenwirkung ist eine größere. Man kann dies damit erklären, daß die Salbe hier durch den Speichel nicht verdünnt oder sogar ganz weggeschwemmt wird. Die Trocknung ist weitgehend überflüssig bei den meisten Eingriffen am harten Gaumen. Zur Oberflächenanästhesie am Unterkiefer und im vestibulum oris empfiehlt es sich jedoch, für ein speichelfreies Applikationsfeld zu sorgen.

Je länger die Applikationsdauer, desto besser der Erfolg. Aber auch die Applikationsweise bringt unterschiedliche Ergebnisse. Wir haben dazu 4 Arten der Verabfolgung von Gingicain erprobt:

- 1.) Gingicain wird in dünner Schicht mittels Modellierinstrument oder Spatel auf die Schleimhaut aufgebracht.
- 2.) Gingicain wird mittels Wattebausch in die Schleimhaut eingerieben.

- 3.) Gingicain wird auf einen Zellstoffstreifen gestrichen und der Schleimhaut aufgedrückt.
- 4.) Gingicain wird mit der sauberen Fingerkuppe in die Schleimhaut eingerieben.

Die erste Methode erscheint uns als die sauberste, aber auch als die schwierigste. Gingicain läßt sich schlecht in gleichmäßiger Schicht verteilen und rutscht nicht an unerwünschte Stellen. Bei dieser Methode erreichen Anästhesieeintritt-, tiefe und -dauer nicht optimale Werte. Die zweite Anwendungsart ist bei Salben recht un-sauber. Die Salbe verschmiert sich im Wattebausch, die Verteilung ist schwierig und Wattefäden ziehen sich über die Schleimhautfläche. Außerdem läßt sich die anzuwendende Menge schlecht kontrollieren, da jeder Wattebausch einen gewissen Prozentsatz der Salbe aufnimmt. Die dritte Art der Gingicainverabfolgung schien zunächst die Methode der Wahl zu sein. Die Applikation ist sehr sauber, die Dosierung genau und bei entsprechendem Druck des Zellstoffstreifens auf das Gewebe ist der Erfolg sehr gut. Ein Hauptanwendungsgebiet für diese Methode war das vestibulum oris, wo der Salbenstreifen durch den Muskeldruck der Lippen- und Wangen-muskulatur ohne Zutun des Zahnarztes der Schleimhaut aufgedrückt wurde. Leider erwies sich diese Art als nicht unbedingt vorteilhaft. Wir beobachteten in zwei Fällen Schleimhautreizungen, die wahrscheinlich auf die Zellstoffstreifen zurückzuführen waren (siehe unter Nebenwirkungen). Die besten Erfolge erzielten wir damit, daß Gingicain mit der Fingerkuppe in die Schleimhaut eingerieben wurde. Man kann diese Einreibung, die man als Massage durchführen sollte, drei bis vier mal in Abständen von einer halben Minute wiederholen. Die Fingerkuppe ist so feinführend, daß alle Schleimhautpartien (besonders die Gaumenfalten) mit Salbe bestrichen werden können. Es bleiben dabei keine Rückstände übrig. Die Nachteile dieser Methode liegen darin, daß man teils nur größere Flächen damit behandeln kann, teils darin, daß man dazu einen Gummifingerling benötigt.

3. Über die Anwendungsmöglichkeiten.

Bei jeder gut durchbluteten Schleimhaut, deren Dicke nicht mehr als 5 mm beträgt, erreicht man mit Gingicain in den

meisten Fällen eine solche Anästhesie, daß die Injektionsnadel schmerzlos in die Schleimhaut eingeführt werden kann. So konnten wir mit Gingicain mehrere Milchzähne schmerzlos entfernen. Auch zwei untere bleibende Schneidezähne konnten bei einem äußerst sensiblen Patienten nach Gingicain-Anwendung ohne Injektion schmerzfrei entfernt werden.

Die schmerzfreie Spaltung eines submucösen Abszesses nach Gingicain Applikation gelang nicht.

Auch die Entfernung eines Knochensplitters, etwa 4 mm unter der Schleimhaut gelegen, gelang mit Gingicain nicht schmerzlos. Es mußte eine Injektionsanästhesie zur Hilfe genommen werden.

Die Anästhesie der Schleimhautkapuze bei einer dentitio difficilis gelang so gut, daß ein ChKM-Tampon schmerzlos unter die Kapuze geschoben werden konnte.

Bei der Dentinanästhesie hatten wir mit Gingicain gute Erfolge: die Kavität wurde so weit als dies schmerzfrei möglich war, präpariert und mit thermoplastischer Abdruckmasse abgeformt. Danach wurde die Kavität mit einem erbsengroßen Stück Pantocainsalbe belegt und der Stentsabdruck wieder in die Kavität eingebracht. Der Patient hatte daraufhin ungefähr 2 Minuten auf den Abdruck zu beißen. Nach Entfernung des Abdrucks und des Salbenüberschusses konnte die Kavität schmerzfrei zu Ende präpariert werden. In zwei Fällen konnte man bei einer Caries profunda so weit ins Dentin vordringen, daß die Pulpa bereits durchschimmerte.

In zwei Fällen legten wir Gingicain auf die eröffnete Pulpa. Die Kronenpulpa war in diesen beiden Fällen nach Arsennekrotisierung devitalisiert und abgetragen worden, die Wurzelpulpa wurde mittels einer Millernadel vorsichtig mit Gingicain beschickt. Nach 2 Minuten waren die Schmerzen so stark, daß die Salbe entfernt werden mußte.

4. Über die Anästhesiestärke.

Anästhesieeintritt, -dauer und -tiefe hängen zum Großteil von der Applikationstechnik ab. Die besten Erfolge erzielten wir - wie erwähnt - durch Einmassieren der Salbe mit dem Finger. Bedingt durch die Individualität der Schmerzempfindung sowie die unterschiedliche Gewebsdurchblutung erhielten wir verschiedene Meßergebnisse.

Die Oberflächenanästhesie trat durchschnittlich nach 1 - 1 1/2 Minuten ein, es wurden aber auch Fälle beobachtet, bei denen die Wirkung schon nach einer halben oder erst nach 4 Minuten eintrat.

Als Durchschnittsdauer der Anästhesie an der Mundschleimhaut kann man 12 bis 14 Minuten angeben, danach ebbt die Anästhesie langsam ab und ist nach einer halben Stunde völlig verschwunden. Die Anästhesietiefe ist neben der Applikationstechnik abhängig von der Beschaffenheit des Gewebes. Verständlicherweise wird sich die Anästhesie im lockeren Gewebe schneller und tiefer ausbreiten als im straffen Gewebe. Was mit der Oberflächenanästhesie erreicht werden soll, nämlich die Diffusion des Medikamentes bis zu den Nervenendigungen in der tunica propria, wird mit der Gingicain-salbe in den meisten Fällen erreicht. Nicht schmerzfrei zu machen ist das Periost: Wenn der Patient bei der Injektion nach vorheriger Gingicain-Oberflächenanästhesie über Schmerzen klagt, so ist meist das Periost verletzt worden.

Als Hilfsmittel zur Feststellung des Anästhesieeintrittes, der Dauer und der Tiefe wurde der Einstich einer Miller-nadel senkrecht zur Geweboberfläche in die Gingiva gewählt. In Abständen von 30 Sekunden wurde in die behandelte und die unbehandelte Schleimhaut eingestochen und so der Anästhesieeintritt registriert. Die Anästhesietiefe ist dadurch zu erfahren, daß die senkrecht zur Geweboberfläche bis zur schmerzenden Stelle eingeschobene graduierte Nadel die Länge des eingestochenen Teiles und damit die Dicke des

anästhesierten Gewebes mißt. Die Anästhesiedauer prüften wir in Abständen von 3 Minuten.

5. Nebenwirkungen des Gingicains.

Additionserscheinungen von Novokain / Pantocain.

Bei einem leberkranken Patienten sollten /7 8 extrahiert werden. Zur Betäubung des Einstichschmerzes wurden 3 mal 1,5 cm Salbenstrang Gingicain in Abständen von je einer Minute palatinal und buccal appliziert. Die Anästhesietiefe betrug 2,5 mm. Nach Injektion von 2 ccm 2%-iger Novocain / Arterenollösung begann der Patient zu husten und über Herzklopfen zu klagen. Der Puls war auf 120 bis 140 erhöht. Diese Symptome beschreibt TIMM (20) unter anderem als die ersten Anzeichen der Pantocainvergiftungen. Durch Cardiazol konnte eine langsame Besserung erzielt werden. Es sei vermerkt, daß der Patient bei gleicher Dosis Novocain/Arterenol ohne Pantocainvorbehandlung nicht diese Symptome gezeigt hatte.

Die hierbei verwandte Pantocaindosis überschreitet die angegebene Maximaldosis um das Dreifache. Diese Dosis wurde aber auch in anderen Fällen verabfolgt und es traten keine Nebenerscheinungen auf.

Gingicainverabfolgung auf Zellstoffstreifen.

In zwei völlig gleichverlaufenden Fällen, - einmal davon im Selbstversuch - ergab sich folgendes Bild:

Ein Zellstoffstreifen wurde mit 1 cm Salbenstranglänge Gingicain belegt und in das vestibulum oris 3 2 1/bzw. /1 2 3 gelegt, so daß Lippen- und Wangenmuskulatur die Salbe der Schleimhaut anpressen konnten. Nach 5 Minuten war eine einwandfreie Anästhesie erreicht und die Stiche der Millernadel sowie der spitzen zahnärztlichen Sonde wurden nicht mehr als Schmerz wahrgenommen.

Zwölf Stunden später waren die Stiche jedoch eitrig entzündet und die oberste Epithelschicht der behandelten

Schleimhaut konnte in Fetzen abgezogen werden. Die darunterliegenden Gewebspartien waren entzündlich geschwollen. Hier muß angeführt werden, daß manche hochgebleichte Zellstoffsarten, wie sie zur Trockenlegung der Zähne benutzt werden, auch ohne jeden medikamentösen Zusatz solche Schleimhautveränderungen hervorrufen können.

Allergische Erscheinungen nach Gingicainverabfolgung.

Einen sehr interessanten Fall beobachteten wir bei einer Patientin, die auf alle Arten von Schimmelpilzen allergisch zu reagieren pflegt. Nach Gingicainverabfolgung am harten und am weichen Gaumen trat kurze Zeit später eine starke Hyperämie verbunden mit Bläschenbildung auf, die sekundär zu Ödemen führte, die schließlich Schluckbeschwerden hervorriefen. Die Temperatur war leicht erhöht. Das akute Zustandsbild dauerte vier Stunden, danach klangen die Beschwerden innerhalb der nächsten 48 Stunden langsam ab.

Bis auf die genannten Fälle zeigte sich die Gingicain-salbe jedoch als schnell und sicher wirkendes Oberflächenanästhetikum mit zum Teil verblüffender Anästhesietiefe und einer Anästhesiedauer, die für die meisten Eingriffe im Behandlungsgebiet des Zahnarztes als genügend erscheint.

B. Die X Y l o c a i n - S a l b e

1. Über die Salbe.

Die XYLOCAIN-Salbe hat als Grundlage Polyäthylenoxyd und Polyäthylenglykol. Als Lokalanästhetikum wirkt Xylocain in 5% Dosierung. Die Salbe hat ein sehr ansprechendes Aussehen, zu bemängeln ist lediglich der Geschmack und die etwas zu weiche Konsistenz.

2. Über die Wirksamkeit.

Wegen dieser ungünstigen Konsistenz ist die Applikation

der Xylocainsalbe etwas schwieriger als die des Gingicains. Die zu behandelnde Schleimhautfläche muß unbedingt trocken sein, sonst löst sich die Salbe sofort im Speichel oder rutscht an unerwünschte Stellen. Bei trockener Schleimhaut wird das Xylocain sehr schnell von der Schleimhaut resorbiert und entsprechend rasch tritt auch die Wirkung ein. Das ist eine Eigenschaft, die Xylocain dem Gingicain voraus hat. Was nicht immer erwünscht ist, ist die relativ kurze Wirkungsdauer. Sie läßt sich damit erklären, daß Xylocain schneller ins Gewebe eindringt und daher auch schneller auf dem Blutwege abtransportiert wird. Man kann als maximale Anästhesiedauer 6 bis 7 Minuten rechnen. Die Anästhesietiefe ist geringer als die der Gingicainsalbe. Über Nebenwirkungen kann - zum Teil wegen der geringeren Toxizität des Xylocains - nichts berichtet werden.

V. Über die Eiweißfällung von Gingicain und Xylocain.

A. Allgemeines.

Sinn der Untersuchungen über die Eiweißfällung von Salben, die auf der Mundschleimhaut verwendet werden, ist es festzustellen, ob ein Salbenbestandteil auf Grund seiner eiweißfällenden Eigenschaften eine Schädigung der Mundschleimhaut hervorrufen kann.

Nach einer Theorie von HEINEMANN (40) sollen an den Wurzelkanälen nach Einwirkung ätzender d.h. natives Eiweiß fällender Medikamente, wie zum Beispiel Phenole, Alkohol, u.a., die Kanalmündungen der mit bakterienhaltigem Protoplasma gefüllten Dentinkanälchendurch einen undurchlässigen Koagulationspfropf verstopft werden. Dadurch ist:

- a) den desinfizierenden Medikamenten der Eintritt in die Dentinkanälchenversperrt, und
- b) soll aus diesen Kanälchenheraus die Reinfektion hervorgehen können.

Die Idee HEINEMANN's fand durch F. MÜLLER (41), VOSSMEYER (42), GREVE (43) und andere eifrige Verfechter.

An der Mundschleimhaut ist im Hinblick auf die Größe der zu behandelnden Schleimhautfläche diese Frage von weit größerer Bedeutung als im Wurzelkanal. Hier könnten naturgemäß durch ein Eiweißkoagulat

1. eine wesentliche Beeinträchtigung der anästhesierenden Wirkung eintreten,
2. wäre an eine mögliche Schleimhautschädigung selbst zu denken.

Da wir bei einem Versuch, bei dem wir die Gingicainsalbe auf Zellstoffstückchen in das vestibulum brachten, Schleimhautschädigungen beobachteten, schien uns die Frage einer experimentellen Prüfung der Eiweißfällung am Hühnereiweiß besonders wichtig.

Über die Methodik der Eiweißversuche haben besonders PRADER (44), FINZLER (45) und HEINEMANN (40) geschrieben. Im allgemeinen verwendet man hierzu Hühnereiweiß oder dessen Lösungen. Diese Art Eiweiß weist prinzipiell dieselben Reaktionen wie das Eiweiß des Blutes auf und hat dazu noch den Vorteil, klar und durchsichtig zu sein und ganz eindeutige Reaktionen erkennen zu lassen. Außerdem läßt sich Hühnereiweiß leichter beschaffen.

HEINEMANN überschichtete in seinem grundlegenden Versuch Hühnereiweiß mit derselben Menge der zu prüfenden Substanz und beobachtete danach, ob es zur Gerinnung an der Grenzfläche kam. Dieser Versuch gibt die grundsätzliche Methodik an, nach der mehr oder weniger alle späteren Versuche dieser Art ausgerichtet sind.

B. Eigene Untersuchungen.

Für die Untersuchungen der Wirkung von Gingicainsalbe mit Hühnereiweiß beschickten wir ein Reagenzglas mit einem Teelöffel frischen Hühnereiweißes und setzten diesem ein

erbsengroßes Stück Gingicainsalbe zu. Wir trennten das Stück mittels einer Millernadel vom Salbenstrang und ließen es dann von der Millernadel in das senkrecht gehaltene Reagenzglas fallen.

Wir beobachteten die Reaktion der beiden Stoffe mit einer Lupe etwa 30 Minuten lang. Sofort nach dem Einbringen wurde die Salbe vom Eiweiß völlig umschlossen. Bereits nach 3 Minuten hatte sich die ursprünglich blasige Oberfläche des Salbenstückes in eine glatte verwandelt und nach 10 Minuten schien dessen Oberfläche wie mit einer Haut überzogen. Berührte man diese mit einem Instrument, so zog das Instrument beim Zurückziehen ein schleimiges Stückchen mit sich, welches so mit der Hauptmasse zusammenhing, daß es sich bald vom Instrument löste.

Versuchte man die Salbe mit dem Hühnereiweiß zu vermischen, so sah man nach dem Umrühren fadenförmige Partikelchen.

Außer dieser Veränderung der Salbe konnten wir keine besonderen Beobachtungen machen; eine Eiweißfällung trat in diesem Versuch nicht ein.

In einem weiteren Versuch setzten wir dem Gemisch von frischem Hühnereiweiß und Gingicainsalbe aus der Seidel'schen Pipette zwei Tropfen Speichel zu. Speichel zeigte sich als spezifisch leichter als das Gemisch und setzte sich im Reagenzglas oben ab. Bereits nach 30 Sekunden bildete sich eine weiße Schicht an der Grenze Hühnereiweiß / Salbenfäden und Speichel aus, die sich einwandfrei als Eiweißkoagulat erkennen ließ. Nach kräftigem Umrühren und Umschütteln der drei Substanzen bildete sich nach abgeschlossener Diffusion der Teile unter der Speichelschicht eine Schicht der Trübung, darunter befand sich eine Lage Hühnereiweiß mit den beschriebenen Salbenfäden und als spezifisch schwerstes hatte sich die Salbe abgesetzt - wieder mit der erwähnten Haut.

Um die Entstehung des Eiweißkoagulates in diesem Versuch

zu prüfen, setzten wir drei Nebenversuche an, die den Zweck hatten, eine Reaktion Speichel / Hühnereiweiß zu beweisen. Wir überschichteten im Reagenzglas Hühnereiweiß mit einigen Tropfen Speichel und konnten in jedem Falle fast spontan die Bildung eines Koagulates beobachten. Je größer die zugefügte Speichelmenge war, desto weiter dehnte sich das Koagulat aus.

Um eine eventuelle Reaktion Speichel / Gingicainsalbe auch noch zu prüfen und gleichzeitig die Löslichkeit der Salbe in Speichel festzustellen, setzten wir 3 ccm einer Speichelmenge ein erbsengroßes Stück Gingicainsalbe zu. Die Beobachtung war schwierig, da der Speichel nicht klar genug war, um jede kleinste Veränderung feststellen zu können. Nach etwa 10 Minuten machte sich eine Verkleinerung des Salbenstückchens bemerkbar. Die aufgelöste Menge war jedoch so klein, daß man von einer Löslichkeit der Gingicainsalbe in Speichel nicht sprechen kann. Eine Trübung, Ausfällung oder ähnliches konnte nicht festgestellt werden.

Auch in reinem Leitungswasser zeigte Gingicainsalbe keine Tendenz, sich aufzulösen. Erst nach kräftigem Schütteln und Umrühren konnte eine Verkleinerung des Salbenstückchens und eine Trübung des Wassers festgestellt werden. Nach 10 Minuten hatte sich die Lösung noch nicht wieder geklärt.

Mit der Xylocainsalbe stellten wir Parallelversuche zu den beschriebenen an.

Etwa 2 ccm frischem Hühnereiweiß setzten wir ein erbsengroßes Stück Xylocainsalbe zu. Nach 5 Minuten hatte sich das Xylocain-Stückchen mit einem hauchdünnen Schleier umgeben, der sich beim Umrühren als ähnliche Haut wie oben bei Gingicain / Hühnereiweiß beschrieben, zeigte. Nur war die Konsistenz weicher, was mit der Konsistenz der Salbe zusammenhängen mag. Nach Umrühren und Schütteln ergab sich keine Trübung.

Die Zugabe von Speichel zu diesem Gemenge erzeugte erwartungsgemäß wieder eine Reaktion. Es bildete sich hierbei jedoch kein ausgesprochenes Koagulat, sondern nur eine dicke, scharf von den anderen Flüssigkeiten abgesetzte Trübung.

Im Gegensatz zum Gingicain löst sich Xylocainsalbe im Speichel schon nach wenigen Minuten ohne Zutun von außen auf. Es ergibt sich dabei keine merkliche Trübung. Die Lösung dieser Salbe erfolgt im Wasser ebenso schnell und ebenso ohne Trübung wie bei Speichel. Die vorher erwähnten Schleimhautschädigungen bei der Anwendung der Gingicainsalbe müssen demnach als vom Zellstoff ausgelöst angesehen werden.

VI. Über die antibakteriellen Eigenschaften von Gingicain und Xylocain.

Da wir an der Mundschleimhaut stets mit der Anwesenheit pathogener Keime rechnen müssen, schien es interessant, über die antibakteriellen Eigenschaften der beiden Salben Untersuchungen anzustellen.

Die antibakteriellen Eigenschaften der beiden Pasten prüften wir im Agar - Diffusionstest und im Suspensionsversuch.

Im Agardiffusionstest bestimmten wir die bakteriostatischen Eigenschaften der Pasten. Bei der Durchführung dieses Testes gingen wir wie folgt vor :

Die Pasten wurden in das Agarloch einer mit dem jeweiligen Testkeim beimpften Agarplatte in einer Menge von etwa 0,5 gr eingebracht. Nach entsprechender Bebrütungszeit ermittelten wir den Durchmesser der Wachstumshemmzone. Wir erhielten folgende Ergebnisse (Tab. 1) :

Die bakteriostatische Wirkung von Gingicain und Xylocain
im Agardiffusionstest :

(Radius der Wachstumshemmzone in mm).

Testkeim	Xylocain	Gingicain
Bact. coli	-	12 mm
Staph. aur.	3	7
Hefepilz	5	7
vergr. Strepto.	7	9
haem. Strepto.	6	9

Aus der Tabelle geht hervor, daß Xylocainsalbe auf grammpositive Bakterien (Streptokokken, Staphylokokken) bakteriostatisch einwirkt, während es gramnegative Bakterien nicht im Wachstum hemmt. Die bakteriostatische Wirkung ist bei Gingicain stärker als bei Xylocain, was sich mit ihrem Gehalt von Surfen erklären läßt. Gingicain wirkt bakteriostatisch auf grammpositive und gramnegative Bakterien.

Die keimtötende Wirkung der Salben prüften wir im Suspensionsversuch. Dabei gingen wir so vor, daß wir 0,1 cm einer 24-stündigen Bouillonkultur des Testkeimes 1 gr. Salbe zusetzten und beides verrieben. Nach Abimpfen einer Öse Material auf eine Blutagarplatte konnten wir das Verhalten der Keime in den Salben beobachten. Dabei zeigte sich, daß Xylocain grammpositive und gramnegative Bakterien innerhalb von dreissig Minuten nicht abtötete, während Gingicain innerhalb derselben Zeit Staphylokokken und Bact. coli vernichtete. Die Abtötung von vergrünenden und haemolysierenden Streptokokken erfolgte bei Gingicain binnen fünfzehn Minuten.

Unsere Untersuchungsergebnisse bedeuten, daß den beiden Salben eine geringe antibakterielle Wirkung zukommt.

Sie wirken im wesentlichen antiseptisch und nicht baktericid. Solche Salben wirken in der Mundhöhle kaum über einen so langen Zeitraum. Der antibakterielle Effekt von Gingicain ist stärker als der von Xylocain.

VII. Ergebnisse aus Versuchen mit der 4%-igen Gingicainsalbe.
=====

Für die Anwendung auf größeren Schleimhautflächen ist die 5%-ige Gingicainsalbe in ihrer Pantocainkonzentration insofern ungünstig, als man dabei zu schnell die Maximaldosis für Pantocain überschreitet. Um dies zu beweisen, haben wir 1 cm Salbenstrang gewogen und erhielten ein Gewicht von annähernd 300 mg. Diese Menge hat einen Pantocaingehalt von 15 mg. Somit ergibt sich, daß man mit der Verwendung von 1 1/3 cm Salbenstrang bereits die Maximaldosis des Pantocains erreicht.

Muß man größere Gebiete mit der Salbe anästhesieren - etwa zur Abdrucknahme des Ober- und Unterkiefers - so genügt die Salbe nicht zur Beschickung der ganzen Schleimhautfläche.

Es ist daher sehr zu begrüßen, daß die Farbwerke Höchst diesen beiden Punkten Rechnung trugen und eine Gingicainsalbe mit einem Pantocaingehalt von 4% herstellten und außerdem die Tube mit einer kleineren Öffnung versahen.

Wir haben auch diese Salbe gewogen und erhielten bei 1 cm Salbenstrang ein Gewicht von ungefähr 220 mg. Das bedeutet, daß man mit etwa 2 1/3 cm Salbenstrang erst die Höchstdosis des Pantocains erreicht. Mit dieser Menge kann man in der Regel im Mund-Kieferbereich auskommen. Zu untersuchen war, ob bei der 4%-igen Salbe die Anästhesie in Eintritt, Dauer und Tiefe auch ausreichend ist.

Wir haben daher etwa 40 Versuche angestellt, um die Wirkung dieser Salbe zu prüfen. Rund 65% der Versuche können als gelungen bezeichnet werden, 20% haben einen befriedi-

genden Erfolg gezeigt, - während der Rest - es handelt sich dabei um besondere Anästhesieformen - als unbefriedigend bezeichnet werden muß.

Zur Oberflächenanästhesie vor der Injektion hat sich diese Salbe in der überwiegenden Zahl der Fälle als durchaus genügend wirksam erwiesen. Nur bei der Leitungsanästhesie im Unterkiefer kann es vorkommen, daß die Schleimhaut noch eine geringe Rest-Sensibilität aufweist. In der Regel ist die Anästhesie voll wirksam. Man kommt mit einer Menge von 0,5 gr Salbenstrang aus und erreicht den Wirkungseintritt nach 3 - 4 Minuten. Die stärkste Anästhesie tritt nach 6 Minuten ein.

Zur Oberflächenanästhesie der Mundschleimhaut des Oberkiefers und des Unterkiefers kamen wir mit 2 cm Salbenstrang aus. Die Anästhesie konnten wir nach 4 Minuten wahrnehmen.

Auch mit dieser Salbe konnten wir bei der Anästhesie von Restpulpen keinen Erfolg erzielen. In zwei Fällen mußte die Salbe nach 3 Minuten wegen Schmerzen wieder entfernt werden, bei einem Fall beobachteten wir nach 15 Minuten Wartezeit keine Schmerzlosigkeit.

Bei der Zahnsteinentfernung und beim Aufpassen von Kronenringen konnte regelmäßig eine genügende Anästhesie erzielt werden. Diese trat nach 3 Minuten ein und erlaubte für 15 Minuten ein schmerzloses Arbeiten.

Die Schmerzfreiheit bei entzündlichen und schmerzhaften Mundschleimhauterkrankungen war zwar ausreichend, doch war die Sensibilität nicht völlig aufgehoben. Für dieses Anwendungsgebiet erscheint es uns günstiger, die Ritser't'schen Anästhesiebonbons oder eine Pantocainlösung zu verwenden. Das Einmassieren der Salbe ist zu schmerzhaft.

Bei der Dentinaanästhesie hatten wir mit der Salbe sehr gute Erfolge. Wir haben mit der schon beschriebenen Applikationsweise gute Erfahrung gemacht, bei der mittels Druck die Diffusion begünstigt wird.

Bemerkenswert ist, daß die Anästhesie bei dicker Dentindecke schneller und tiefer als bei dünner Dentinschicht ist. Je näher man an die Pulpa kommt, desto ungewisser ist der Erfolg.

Zur Bekämpfung des Dolor post extractionem verwendeten wir die Gingicainsalbe ebenfalls mit gutem Erfolg. Selbstverständlich ist ihre Anwendung nur dann sinnvoll, wenn man gleichzeitig die bakterielle Komponente der Alveolitis bekämpft.

Die Gingicainsalbe mit dem 4 %-igen Pantocainzusatz hat gegenüber der 5 %-igen Salbe einen verzögerten Wirkungseintritt; ihre Anästhesietiefe ist jedoch in den meisten Fällen ausreichend. Wir empfehlen diese Salbe besonders deshalb, weil man bei ihrer Verwendung normalerweise nicht in die Lage kommt, die Maximaldosis des Pantocains zu überschreiten.

VIII. Zusammenfassung.

Einer früheren Anregung von KORKHAUS und HATTEMER folgend haben die Farbwerke Höchst in jüngster Zeit eine 5%-ige und eine 4%-ige Pantocainsalbe zur Anästhesie der Mundschleimhaut und des freiliegenden Dentins in den Handel gebracht. Einer so relativ hohen Konzentration des Pantocains stehen im Hinblick auf die guten Resorptionsverhältnisse der Mundschleimhaut gewisse toxicologische Bedenken entgegen. Die früher verwendete 2%-ige Pantocainzubereitung ergab jedoch bei der Anwendung an der Gingiva keine ausreichende Anästhesie, um kleinere chirurgische Eingriffe und prothetische Massnahmen schmerzfrei durchführen zu können. Da es sich bei einer solchen Oberflächenanästhesie stets nur um sehr kleine Schleimhautbezirke handelt und da eine perlinguale und orale Resorption des Mittels durch Abdecken mittels Watte- rollen und Trockenlegen des Schleimhautbezirkes verhindert werden kann, können diese toxicologischen Befürchtungen als unbedeutend zurückgewiesen werden. Die Hersteller haben die Tuben so gestaltet, dass in 2 1/3 cm Salbenstrang die vom DAB 6 vorgeschriebene Höchstdosis von 20 mg Pantocain enthalten ist. Der Zahnarzt kommt normalerweise mit einem Salbenstrang von wenigen Millimetern aus. Hinsichtlich der erforderlichen Dosierung ist eine Pantocainsalbenzubereitung der entsprechenden Lösung überlegen. Die 4%-ige Salbe erwies sich in Patienten- und Selbstversuchen hinsichtlich der Schnelligkeit des Wirkungseintrittes und auch hinsichtlich der Anästhesietiefe und -dauer als sehr gut. Ihre bakteriellen Eigenschaften erscheinen günstig. Vergleichsversuche mit einer 2%-igen Xylocainsalbe ergaben eine Überlegenheit der Pantocainsalbe hinsichtlich der anästhesierenden Wirkung. Auch der bakteriostatische Effekt des Gingicains war günstiger. Die Salbengrundlage der Gingicainsalbe erscheint gut, die der Xylocainsalbe als zu weich, sodaß die exakte Applikation Schwierigkeiten bereiten kann. Die Gefahr einer Schleimhautschädigung durch eiweißfällende Eigenschaften der Salbe besteht, wie wir an Koagulationsversuchen mit Hühnereiweiß festgestellt haben, nicht.

IX. Lebenslauf.

Am 21.4.1933 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Kurt Link und seiner Ehefrau Henriette, geb. Franck, in Hirschberg am See im Sudetenland geboren.

Die ersten drei Jahre meines Lebens verbrachte ich in meiner Geburtsstadt, danach verlegte mein Vater seine Praxis nach Reichstadt, ebenfalls im Sudetenland gelegen. Hier trat ich auch 1939 in die Volksschule ein. 1943 bestand ich die Aufnahmeprüfung in die Oberschule für Jungen in Böhmischem-Leipa, die ich bis Kriegsende besuchte.

Nach der Austreibung der Deutschen aus dem Sudetenland wurden wir in Limburg/Lahn sesshaft, da hier ein grosser Teil der Verwandtschaft wohnte. Ich wurde von dem dortigen Realgymnasium übernommen, wo ich 1953 auch das Abitur ablegte.

Im selben Sommer begann ich an der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz das Studium der Zahnheilkunde. Nach dem Sommersemester 1954 bestand ich das zahnärztliche Physikum, nach weiteren vier Semestern das zahnärztliche Staatsexamen mit der Gesamtnote "gut".

L i t e r a t u r n a c h w e i s

- 1) LENDLE, L.: Grundlagen der allgemeinen und speziellen Arzneiordnung. 6 Aufl. S. 19
- 2) FROITZHEIM, G. und POLMANN, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur biologischen Verträglichkeit von Silikonen Arzneimittel/Forschung. 3, S. 457, 1953
- 3) FLEISCHMANN, G.: "Eine neue osmotisch wirksame Salbengrundlage". Dermatologische Wochenschrift Bd. 126, Nr. 23/24, Juni 43
- 4) MIDDENDORF, Leonhard: Polyäthylenoxyde als Salbengrundlage. Dermatologische Wochenschrift Band 126, Heft 41, 1953.
- 5) MAYNARD, R.: MERLIN, T.: J. invest.Derm. 8, 223, 1946
- 6) HOPKINS, J.G.: J. invest.Derm. 7, 171, 1946
- 7) MC CLELLAND, C.P. und R.L.BATEMAN, J.americ.pharmaceut. Assoc.Pract. Ed. 10, 30, 1949
- 8) KELLNER, H.: "Zur Frage der Verträglichkeit bei lokaler Chemotherapie." Der Landarzt, 31.Jg.31. 12. 55 S. 895.
- 9) HARMISCH und HATTEMER. A.J. "Über Aufbau und Entgiftung der Lokalanästhetika". Zahnärztliche Praxis, V. Jg. Nr. 7 1.4.54.
- 10) WIEDLING, St.: Deutsche zahnärztliche Zeitung. 9. 1298. 1954.
- 10a) KELL und VIETEN: "Ist die Zugabe von Adrenalin bei der Anästhesie des Tracheobronchialsystems für die Bronchographie noch zu verantworten?" Wissch. Pressebericht der Schering AG. Nr. 28. Sept. 52
- 11) SCHMIDT, H.: Ein neues Lokalanästhetikum der Novokainreihe (Pantocain). Chirurg 3, 97 - 104 (1931)
- 12) WEBER
Arch.Chr.-Nas. Kehll. hk. Bd. 158. S. 147 - 152.
- 13) MENEGHINI: "Beitrag zur Pharmacodynamic und Toxicologie der Lokalanästhetika. Kritische Betrachtungen und experimentelle Untersuchungen. Giorn. Ital. Anaesth.Analg.1935. Bd.1, Nr.2, S. 289
- 14) HOLLER, W.: "Probleme der modernen Anästhesie". Zahnärztl. Rundschau 63, Jg. Heft 6, 20.3.54.
- 15) SCHAUMANN O.: "Chemie und Pharmakologie der Lokalanästhetika" Schmerz, Narkose, Anästhesie. febr. 39. Heft 6
- 16) THEISSING G.: "Unsere Erfahrungen mit dem neuen Lokalanästhetikum Pantocain bei der Oberflächenanästhesie. Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie. Band 21

- 17) FREYSTADL B.: "Experimenteller Nachweis der Penetrat.-Fähigkeit einiger Oberflächenanästhetika durch die unversehrte Haut". Derm. Wochenschrift 106, 3.
- 18) HIRSCH C.: "Pantocain ein neues Oberflächenanästhetikum". Deutsche Medizinische Wochenschrift 1931, Nr. 1.
- 19) WEEKE H.: Lokalanästhesie und Pantocain. Ärztliche Forschung VI. Jg. Nr. 46. Nov. 54
- 20) TIMM C.: Zwei Fälle von Pantocainvergiftungen. Zeitschrift für Laryngologie, Rhinokologie, Otologie, 30, 360.
- 21) BONICA J.: "Current Researches in Anesthesia and Analgesia". March/April 1951, Use of Pontocaine for Regional Anesthesia: An Analysis of 3000 Cases.
- 22) HEDDERGOTT R.: Pantocain als Oberflächenanästhetikum." Zahnärztliche Rundschau, 40. Jg. Nr. 35, August 31.
- 23) CARABELLI A.: The use of Pantocaine in subposologie quantities for Bronchoscopy and Bronchography. Anästhesiologie 13., 2. S. 169. March 1952.
- 24) KELL, MUSCHAWCK und SCHMITZ: "Die lokalanästhetische Wirkung einiger para-Aminosalicylsäureester." Arzneimittelforschung Dez. Heft 12 von 1953. S. 612.
- 25) THIELEMANN B.: HNO Arzt 1, 84, 1947/48.
- 26) SCHUMACHER LÜLLMANN und MÜNDISCH: "Tierexperimentelle Untersuchungen über die Pantocainvergiftung und ihre Behandlung. Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie. 32.Jg. Dez. 53., Heft 12.
- 27) FRANCK und BOURGEOIS: Annal. otolaryng. 65, 521, 1948.
- 27a) WIEDLING St. "Xylocain, ein interessantes Lokalanästhetikum", Der Anästhesist., Band k (1952) Heft 4, S. 119 - 126.
- 28) LÖFGREN N.: Studies on local anesthetics. Xylocain, a new synthetic drug. Stockholm 1948.
- 29) MC MAHON und WOODS: Further studies an the estimation and metabolism of lidocain (Xylocain) Fed. Proc. 10. 321, 1951.
- 30) HATTEMER A.J.: Lokalanästhesie mit bes. Berücksichtigung der Pharmokodynamik, Entgiftung und Rezeptur. ZMK - Heilkunde in Vorträgen H 12, Hauser Verlag 1952.
- 31) SCHÄFER H.: Zahnärztliche Rundschau 60, 136 (1951)
- 32) FISCHER G.: Zahnärztliche Mitteilungen, 39, 391, (1951)
- 33) LAZARUS M.: Xylocain, ein neues Lokalanästhetikum. Zahnärztliche Welt, Jg. 5, Nr. 23. 1950.

- 34) BJÖRN H. und HULDT S.: The efficiency of Xylocain as a dental terminal anesthetic compared to that of procaine. Sv. Tandl. Tidskr. 40, 831, 1947
- 35) Xylocaine somt dentalt terminalanästheticum. En jämförelse med. procaine. Sv. Läkartidn. 45, 242 1948.
- 36) GOLDBERG L.: III. Pharmacological properties of Xylocaine. Sv. Tandl. Tidskr. 40, 819, 1947.
- 37) HUNTER A.R.: The toxicity of Xylocaine. Brit.J. Anaesthesie 23, 153, 1951. Queensl. Dent. J. Febr. 1952.
- 38) HARNISCH H., DZZ., 7 Jahrgang, H 7 (1952)
- 38a) BLANKE K. und THOREY W.: Untersuchungen über das neue Lokalanästhetikum Xylocain. Der Anästhesist, Juni 54, 3, S. 122 - 124
- 39) HALLEN L.G.: Svenska Läkartningen 46, 38: 1948.
- 40) HEINEMANN O.: Die Eiweißreaktion des Chlorphenols und seine Präparate. Zeitschrift ZR.1929, H. 13/551, H - 33/1373.
- 41) MÜLLER F.: Pharmakologie und Pharmakodynamik der für Pulpen- und Wurzelhauterkrankungen in Frage kommenden Mittel." DZW 1929, H 2/58
- 42) VOSSMEYER H.: Über die Fähigkeit der hauptsächlich in der Zahnheilkunde benutzten Antiseptika, Eiweiß zur Gerinnung zu bringen oder nicht. Med. Diss. 1933
- 43) GREVE Chr.: Ätzwirkung oder Desinfektion bei Anwendung des Phenols zur Bekämpfung des Nachschmerzes. DZW 1917, Heft 2/13
- 44) PRADER F.: Die Eiweißkoagulation unserer bekanntesten Einlagemittel. SMf 1950, H 1, S. 27.
- 45) FINZLER K.: Experimentelle Untersuchungen über die Eiweißreaktionen der gebräuchlichsten zahnärztlichen Medikamente. Diss. Mainz. 1951.
- 46) HATTEMER A.J., und SCHMITT K.H.,: Über Gewebewirkungen von Kunststoffen. DZZ 16, 1956
- 47) GEBHARDT H., Grundriß der Pharm., Tox. und Arzneimittelverordn. lehre, 56, 16.Auflage S. 25

